



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

**Raltegravir como opção terapêutica da
infecção por VIH na gravidez – seis anos de
experiência (2011-2017) num Serviço de
Doenças Infeciosas**

Luís Alexandre Duarte Mateus

JULHO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Raltegravir como opção terapêutica da infecção por VIH na gravidez – seis anos de experiência (2011-2017) num Serviço de Doenças Infeciosas

Luís Alexandre Duarte Mateus

Orientado por:

Dr^a Alexandra Isabel Neves Zagalo e Melo

JULHO'2017

RESUMO

A transmissão vertical da infecção por vírus da imunodeficiência humana é ainda um dos grandes desafios globais no que diz respeito à Saúde Pública. Nos últimos anos foram desenvolvidas várias estratégias para reduzir este meio de transmissão, sendo que a que apresentou maior sucesso foi o cumprimento de esquemas de terapêutica antirretroviral combinada na gravidez semelhantes aos utilizados em adultos infectados, com as mesmas vantagens. Um dos fármacos que recentemente tem sido alvo de estudos de eficácia na gravidez é o raltegravir, um inibidor de transferência de cadeia da integrase que tem mostrado capacidade de redução da carga viral de forma eficaz, rápida e segura em grávidas com início de seguimento tardio, no terceiro trimestre gestacional. Neste trabalho foram analisadas retrospectivamente 28 gestações em que foram cumpridos esquemas terapêuticos que incluíam raltegravir, com o objetivo de avaliar a relação entre o tempo estimado de exposição a este fármaco e a redução da carga viral, comparativamente com os motivos pelos quais foi introduzido. Concluiu-se, à luz das evidências atuais, que as grávidas que mais beneficiam da utilização deste fármaco são as que começam a ser seguidas tardiamente e que cumprem esquemas com raltegravir em tentativa de obter redução de carga viral rápida, idealmente não-detetável no termo.

PALAVRAS-CHAVE: Vírus da imunodeficiência humana; transmissão vertical; gravidez; raltegravir; carga viral.

ABSTRACT

One of the biggest challenges still concerning global public health is the mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus infection. During the past years multiple strategies have been developed to reduce the impact of this mode of transmission, and the one that revealed more was the use of combined antirretroviral therapy schemes in pregnancy, similar to those used in the infected adult population, with the same advantages. Raltegravir, an integrase strand transfer inhibitor, has been a recent aim of investigation concerning its use in rapidly suppressing viral loads in late-presenting pregnant women, in the third pregnancy trimester. In this work, 28 pregnancies in which raltegravir was used as part of the antirretroviral therapy were

retrospectively analyzed, with the main goal of relating the approximate number of days of raltegravir-exposure and the reduction of viral load, comparing it with the reasons why the drug was introduced. It was concluded, in consensus with the actual evidence, that late-presenting pregnant women are the ones that benefit the most from raltegravir-including schemes as an attempt to rapidly reduce viral loads, preferably undetectable at term.

KEY-WORDS: Human immunodeficiency virus; mother-to-child transmission; pregnancy; raltegravir; viral load.

ÍNDICE

ÍNDICE DE GRÁFICOS TABELAS	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAL E MÉTODOS.....	10
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	23
AGRADECIMENTOS	27
BIBLIOGRAFIA.....	28
ANEXO I - Carga viral na altura da introdução de RAL e no período peri-parto, mediante o número de dias de exposição a RAL (N=28).....	31

ÍNDICE DE GRÁFICOS TABELAS

Gráfico 1 - Número de gestações em que foi cumprido esquema com RAL por ano de seguimento entre 2011 e 2016	12
Tabela 1 – Caracterização demográfica da amostra	13
Tabela 2 – Caracterização da amostra quanto ao estadio da infecção segundo o CDC (1993) no início do seguimento	14
Tabela 3 – Caracterização da amostra quanto ao subtipo viral	15
Tabela 4 – Caracterização da amostra quanto a resistências farmacológicas aos antirretrovirais	15
Tabela 5 – Caracterização da amostra quanto a padrões de resistência farmacológica ..	16
Tabela 6 – Caracterização da amostra quanto a dados da gravidez	17
Tabela 7 – Caracterização da amostra quanto ao cumprimento de TARc	17
Tabela 8 – Esquemas de TARc em cumprimento no início do seguimento	17
Tabela 9 – Caracterização da amostra segundo motivo de introdução de RAL	18
Tabela 10 - Determinação da mediana do número de dias de exposição a RAL	19
Tabela 11 – Relação entre a variação da diminuição da carga viral e a mediana do número de dias de exposição a RAL	20
Tabela 12 - Diminuição da carga viral nas grávidas com início de seguimento tardio .	21
Tabela 13 – Caracterização da amostra quando aos dados referentes ao parto e ao recém-nascido	22
Tabela 14 - Resumo de <i>case-series</i> em que foi utilizado RAL na gravidez	26

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC/3TC – Abacavir/lamivudina

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ARN – Ácido ribonucleico

ATV/r / Atazanavir/ritonavir

AZT – Zidovudina

CDC – *Center for Disease Control and Prevention*

CE – Cesariana eletiva

DGS – Direção-Geral da Saúde

DRV/r – Darunavir/ritonavir

DTG – Dolutegravir

EMA – *European Medicines Agency*

EVG – Elvitegravir

FDA – *Food and Drugs Administration*

HSM/CHLN – Hospital de Santa Maria/Centro Hospitalar Lisboa Norte

IP – Inibidor da protease

IP/r – Inibidor da protease potenciado

ITI – Inibidor de transferência de cadeia da integrase

LOP/r – Lopinavir/ritonavir

NNRTI – Análogo não-nucleósido inibidor da transcriptase reversa

NRTI – Análogo nucleósido inibidor da transcriptase reversa

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – *Polymerase chain reaction*

RAL – Raltegravir

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida

TARc – Terapêutica antirretroviral combinada

TDF/3TC – Tenofovir/lamivudina

TDF/FTC – Tenofovir/emtricitabina

TV – Transmissão vertical

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

VIH-1 – Vírus da imunodeficiência humana de tipo 1

VIH-2 – Vírus da imunodeficiência humana de tipo 2

INTRODUÇÃO

A transmissão vertical (TV) ou materno-infantil da infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) é ainda um dos grandes desafios globais no que diz respeito à saúde pública, especialmente em países em vias de desenvolvimento⁽¹⁾. Estima-se que cerca de 90% das infeções por VIH em crianças resultam de TV⁽²⁾ e que, sem qualquer intervenção terapêutica, cerca de 13% a 48% das grávidas infetadas transmitirão a infeção ao recém-nascido⁽²⁾. Segundo o relatório de 2015 da Direção-Geral da Saúde (DGS) referente à infeção por VIH/SIDA e à tuberculose no ano de 2014 em Portugal, a taxa de TV de VIH nesse ano foi de 1,7%, correspondendo a 4 casos em 233 gestações reportadas em mulheres infetadas⁽³⁾.

A transmissão de VIH de mãe para filho pode ocorrer nos diferentes períodos: durante a gravidez, através da passagem de partículas virais ou células infetadas pela barreira trofoblástica e por microtransfusões transplacentárias; no período expulsivo e no trabalho de parto, devido a um maior contacto com sangue e secreções vaginais; durante o período aleitamento materno⁽²⁾.

Perante a magnitude do problema, nas últimas duas décadas assistiu-se ao desenvolver de várias estratégias de prevenção da TV de VIH. O rastreio sistemático e universal desta infeção é essencial para a identificação de grávidas infetadas, quer para diminuir o risco de TV que para promover a saúde da mulher. Não deve ser descurado o facto de a infeção poder ser adquirida no decorrer da gravidez, só sendo detetada nesse caso com a repetição do teste no terceiro trimestre com eventual determinação de carga viral⁽⁴⁾. Por esta razão, é recomendada pela DGS a realização de serologia para o VIH nas rotinas analíticas do primeiro trimestre gestacional, até às 14 semanas, com repetição às 32 semanas⁽⁵⁾, o que vai de encontro às recomendações mais recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽⁶⁾.

Também contribuiu para a redução da TV a possibilidade de programar o parto, nomeadamente através do agendamento de cesariana eletiva (CE) para as 38 semanas nos casos em que não foi possível otimizar a supressão virológica⁽⁵⁾. Não há, no entanto, evidência do benefício da cesariana nos casos em que a grávida já está em trabalho de parto, após a rotura de membranas, ou em que a carga viral é indetetável. Caso se opte pelo parto vaginal, é recomendável a evicção de manobras invasivas como a utilização

de fórceps ou ventosas e a monitorização interna⁽⁵⁾. Por último, também se instituiu de forma sistemática o tratamento dos recém-nascidos de grávidas infetadas com HIV e a evicção do aleitamento materno⁽⁵⁾.

O fator com mais impacto é, no entanto, o cumprimento de terapêutica antirretroviral combinada (TARc), tendo-se assistido nas últimas duas décadas a grandes mudanças no que diz respeito à abordagem farmacológica da infeção por VIH na gravidez. O estudo *Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076*, de fevereiro de 1994⁽⁷⁾, demonstrou que a administração de zidovudina (AZT) num regime tripartido à mulher grávida e ao recém-nascido podia reduzir a transmissão vertical em 70%. Este regime consistia no início da administração de AZT por via oral a partir das 14 semanas de gestação, na manutenção por via endovenosa durante o trabalho de parto e na administração ao recém-nascido nas seis primeiras semanas de vida. Esta estratégia permitiu a redução de 70% da taxa de TV de VIH, particularmente na Europa e nos EUA, para valores na ordem dos 5-8%⁽⁸⁾.

Posteriormente, ainda na década de 90, o aparecimento de novas classes farmacológicas que marcaram o início da TARc, complementada com a CE, permitiu a diminuição da TV para valores inferiores a 2%⁽⁸⁾.

Mais recentemente, com a aprovação pela *Food and Drugs Administration* (FDA) em 2007 de raltegravir (RAL), primeiro fármaco pertencente a uma nova classe de antirretrovirais – os inibidores de transferência de cadeia da integrase (ITI), enzima essencial para a inserção do genoma viral no DNA da célula hospedeira – vários estudos têm apontado para a elevada eficácia e segurança deste fármaco, em combinação com outros antirretrovirais, sendo por isso recomendado como primeira linha no tratamento da infeção na população em geral⁽⁹⁾.

Com o já extenso e crescente número de estudos de farmacocinética e segurança disponíveis acerca da utilização de RAL durante a gravidez, este fármaco é atualmente recomendado, em primeira linha, como parte integrante de esquemas de TARc em grávidas que nunca realizaram terapêutica. Vários *case-series*⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ demonstraram uma rápida diminuição da carga viral em grávidas que iniciaram esquema que incluía RAL após início de seguimento tardio⁽¹⁵⁾. Tem sido também demonstrada boa tolerância ao fármaco e boa distribuição transplacentária⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, apesar de uma biodisponibilidade

inferior quando em comparação com mulheres não-grávidas. No que toca a efeitos secundários, foi publicado um *case-report*⁽¹⁹⁾ de elevação marcada das transaminases hepáticas após início de esquema que continha RAL tardiamente na gravidez, que resolveu rapidamente com a suspensão da toma do mesmo, o que sugere a necessidade de monitorização das transaminases em grávidas que cumprem esquemas que contém RAL.

No que diz respeito à adesão terapêutica, um dos problemas associados a este fármaco é a posologia consistir em duas administrações diárias de um comprimido de 400 mg. Um estudo em que foi testada a administração de uma dose diária de 800 mg revelou menor sucesso na diminuição da carga viral, ainda que com segurança equiparada⁽²⁰⁾, não sendo por isso recomendado. Mais recentemente foram aprovados outros dois fármacos pertencentes a esta classe, dolutegravir (DTG) e elvitegravir (EVG), que têm apresentado bons resultados na supressão viral em adultos infetados mas que, por insuficiência de estudos acerca da sua utilização durante a gravidez, não são recomendados. Não foram encontrados estudos sobre a eficácia de RAL em grávidas infetadas com vírus da imunodeficiência humana do tipo 2 (VIH-2).

Segundo as *guidelines* de outubro de 2016 do *U.S. Department of Health and Human Services*⁽⁹⁾ sobre o início de TARc durante a gravidez, os esquemas recomendados, como primeira linha, são:

- Caso haja preferência por um esquema que inclua IP, as opções são atazanavir/ritonavir (ATV/r) ou darunavir/ritonavir (DRV/r), associado a dois NRTI – abacavir/lamivudina (ABC/3TC) ou tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) ou tenofovir/lamivudina (TDF/3TC);

- Caso haja preferência por um esquema que inclua ITI, o único recomendado é RAL, associado a dois NRTI (ABC/3TC ou TDF/FTC ou TDF/3TC).

O principal objetivo deste trabalho é verificar qual o potencial de redução da carga viral em grávidas infetadas pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH-1) que realizaram esquemas de TARc compostos por RAL, seguidas entre 2011 e 2017 na Consulta de Imunossupressão na Gravidez do Hospital de Santa Maria/Centro Hospitalar Lisboa Norte (HSM/CHLN), bem como de avaliar eventuais efeitos adversos e outros eventos de interesse.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo descritivo de amostra obtida a partir de dados de processos físicos anonimizados fornecidos pelo orientador mediante requerimento por escrito ao Serviço de Doenças Infeciosas do HSM/CHLN, sobre 28 gestações correspondentes a 25 grávidas infetadas por VIH-1, seguidas na Consulta de Imunossupressão na Grávida no HSM/CHLN, que realizaram esquemas TARc que incluíam RAL entre 2011 e 2017. Foram obtidas informações demográficas (data de nascimento, nacionalidade, anos de infecção no início do seguimento e via de transmissão), informações individuais acerca da infecção [estadio da infecção segundo a classificação do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), na versão revista e publicada em 1993⁽²¹⁾ no início do seguimento, contagem de células CD4⁺ (determinados por citometria de fluxo) no início do seguimento e subtipos virais], resistências farmacológicas documentadas, informações sobre a gestação seguida (índice obstétrico, idades gestacionais no início do seguimento e no parto, TARc no início do seguimento) motivo de introdução de RAL, número de dias estimados de exposição a RAL, variação logarítmica (logaritmos de base 10) de carga viral, detectada por *polymerase chain reaction* (PCR) em tempo real por TaqMan (Roche), informações sobre o parto (via de parto e utilização de AZT intra-parto) e sobre a deteção de ADN pró-viral do VIH no recém nascido, através de PCR.

Consideraram-se: cargas virais não-detetáveis para valores inferiores a 1,57 log₁₀ que correspondem a menos de 37 cópias/mL; período peri-parto como o período compreendido entre o parto e a primeira consulta de seguimento, podendo esta ter ocorrido até 3 meses após o mesmo.

Com base no motivo que levou à introdução de RAL, foram criados quatro grupos de gestações: aquelas em que foi introduzido por se verificar má resposta à terapêutica, traduzida por persistência ou subida de carga viral sob esquema idealmente eficaz; devido a início tardio de seguimento (3º trimestre); por suspeita de toxicidade a outro esquema de TARc, com necessidade de ajuste; pelo esquema realizado no início do seguimento já ser composto por RAL.

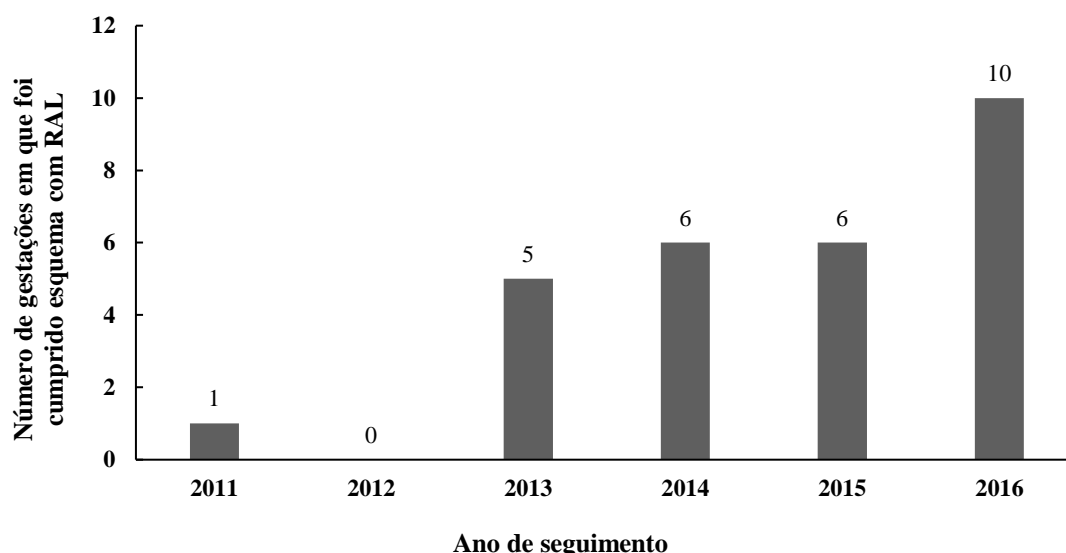
Os dados analisados comparativamente entre cada grupo foram a mediana do número de dias estimados de exposição a RAL (determinada pela subtração das idades gestacionais aquando da introdução de RAL e do parto) e a da variação da carga viral (determinada a partir dos valores de carga viral aquando da introdução de RAL e no período peri-parto), a partir dos quais se retiraram as conclusões deste trabalho.

RESULTADOS

A amostra considerada na análise dos resultados são as 28 gestações e não as 25 grávidas visto que, à exceção de alguns dados demográficos, a maioria dos parâmetros considerados são passíveis de alterações entre duas gestações.

Relativamente ao ano em que foram seguidas gestações em que se cumpriram esquemas de TARc que incluíam por RAL (Gráfico 1), verifica-se que este número tem aumentado, de maneira geral, de 2011 até 2016.

Gráfico 1 – Número de gestações em que foi cumprido esquema com RAL por ano de seguimento entre 2011 e 2016



Verifica-se que a média de idades das grávidas é de 30 anos, compreendida entre os 14 e os 43 anos (Tabela 1). Catorze grávidas eram de nacionalidade portuguesa (50%), seis de nacionalidade guineense (21%), quatro de nacionalidade angolana (14%), duas de nacionalidade gambiana (7%), uma de nacionalidade cabo-verdiana (4%) e uma de nacionalidade são-tomense (4%) (Tabela 1). À exceção de seis grávidas de nacionalidade estrangeira que vieram para Portugal por se encontrarem no terceiro trimestre e sem acompanhamento, todas residiam em Portugal há mais de 3 meses.

Quanto à data de diagnóstico, verificou-se que treze grávidas (46%) foram diagnosticadas no decorrer da gravidez, cinco (18%) tinham sido diagnosticadas há menos de 5 anos, quatro (14%) há mais de cinco mas há menos de dez anos e seis (22%) há mais de 10 anos.

Relativamente à via de transmissão pela qual as grávidas se infetaram, verificam-se que em vinte e quatro dos casos (86%) a transmissão se deu pela via heterossexual e em quatro casos (14%) por transmissão vertical. Não se registou nenhum caso de infeção associada a utilização de drogas injetáveis.

Tabela 1 – Caracterização demográfica da amostra (N=28)

Caracterização da amostra quanto à idade	
Média de idades	30
Idade mínima	14
Idade máxima	43
Distribuição	Número (%)
14-24 anos	8 (29%)
25-35 anos	11 (39%)
36-43 anos	9 (32%)
Caracterização da amostra quanto à nacionalidade	
Nacionalidade	Número (%)
Portuguesa	14 (50%)
Guineense	6 (21%)
Angolana	4 (14%)
Gambiana	2 (7%)
Cabo-verdiana	1 (4%)
São-tomense	1 (4%)
Caracterização da amostra quanto à data de diagnóstico	
Data de diagnóstico	Número (%)
No decorrer da gestação	13 (46%)
< 5 anos	5 (18%)
5 – 10 anos	4 (14%)
> 10 anos	6 (22%)
Caracterização da amostra quanto à via de transmissão	
Via de transmissão	Número (%)
Heterossexual	24 (86%)
Vertical	4 (14%)

Quanto ao estadio da infeção segundo a classificação revista em 1993 pelo CDC, verifica-se que três grávidas (10,7%) se encontravam em estadio A1, dez grávidas (35,8%) em estadio A2, seis grávidas (21,4%) em estadio A3, uma grávida (3,6%) em estadio B3, duas grávidas (7,1%) em estadio C1 e três grávidas (10,7%) em estadio C3 (Tabela 2). Destaca-se o facto de doze (42,9%) grávidas se encontrarem, segundo esta classificação, em estadio correspondente a Síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Quanto à contagem de células CD4⁺ no início do seguimento, cinco grávidas (17,1%) tinham contagem de células superior ou igual a 500 células/ μ L, dez grávidas (35,8%) tinham contagem entre 200 e 499 células/ μ L e dez grávidas (35,7%) tinham contagem inferior a 200 células/ μ L. Não foi possível classificar três das grávidas (10,7%) seguidas por não haver registo da determinação da contagem de células CD4⁺ no início do seguimento (Tabela 2), que correspondem a grávidas não residentes em Portugal que vieram ser acompanhadas perto do termo.

Tabela 2 – Caracterização da amostra quanto ao estadio da infeção segundo o CDC (1993) no início do seguimento (N=28)

Estado da infeção segundo o CDC (1993)		Critérios clínicos		
Contagem de células CD4 ⁺		A	B	C
		Assintomático	Sintomático	Doença definidora de SIDA
1	≥ 500 células / μ L	3 (10,7%)	-	2 (7,1%)
2	200 – 499 células / μ L	10 (35,8%)	-	-
3	< 200 células / μ L	6 (21,4%)	1 (3,6%)	3 (10,7%)
Estadio não determinado		3 (10,7%)		

No que diz respeito aos subtipos virais identificados, identificou-se o subtipo G em treze grávidas (46,5%), o subtipo recombinante CRF02_AG em cinco grávidas (17,9%), o subtipo B em três grávidas (10,7%), o subtipo C em duas grávidas (7,1%) e o subtipo recombinante CRF01_AE em duas grávidas (7,1%). Não foi possível identificar o subtipo viral em três grávidas (10,7%) devido a não amplificação do genoma viral por PCR. Salienta-se a preponderância dos subtipos G e do recombinante CRF02_AG, mais frequentes em indivíduos oriundos ou com contato com indivíduos de países de África Central e Ocidental, que correspondem a uma percentagem relevante das grávidas seguidas (Tabela 3).

Tabela 3 – Caracterização da amostra quanto ao subtipo viral (N=28)

Subtipo viral	Número (%)
G	13 (46,5%)
CRF02_AG	5 (17,9%)
B	3 (10,7%)
C	2 (7,1%)
CRF01_AE	2 (7,1%)
Não determinável	3 (10,7%)

Verificou-se a existência de resistências farmacológicas aos antirretrovirais em oito grávidas (28,6%), e em nove (32,1%) não foi possível apurar a existência de resistências (Tabela 4), quer por não disporem de teste no início da terapêutica quer por já se encontrarem sob terapêutica e, como tal, não ter sido possível amplificar o genoma viral.

Tabela 4 – Caracterização da amostra quanto a resistências farmacológicas aos antirretrovirais (N=28)

Resistências a antirretrovirais	Número (%)
Identificada	8 (28,6%)
Não identificada	11 (39,3%)
Desconhecida	9 (32,1%)

Nas oito grávidas em que se identificaram resistências, foram detetados vários padrões de resistência a classes de antirretrovirais (Tabela 5). Uma destas grávidas era *naïve* a esquemas de TARc, correspondendo provavelmente a uma resistência primária, sendo que nas outras, já experimentadas e com graus de adesão variáveis, não é possível apurar o tipo de resistência identificado.

Tabela 5 – Caracterização da amostra quanto a padrões de resistência farmacológica (N=8)

Resistência identificada		Número (%)
NRTI + NNRTI	Grávida <i>naïve</i>	-
	Grávida experimentada	3 (10,7%)
NRTI	Grávida <i>naïve</i>	1 (3,6%)
	Grávida experimentada	1 (3,6%)
NNRTI	Grávida <i>naïve</i>	-
	Grávida experimentada	2 (7,1%)
NRTI + IP	Grávida <i>naïve</i>	-
	Grávida experimentada	1 (3,6%)

Quanto a dados referentes às gestações acompanhadas, oito (28,6%) correspondiam a primeiras gestações e dezanove (67,9%) a gestações subsequentes, não tendo sido possível apurar o índice obstétrico numa delas (Tabela 6). A idade gestacional em que se iniciou o seguimento também foi variável, tendo onze (39,3%) começado a ser seguidas durante o primeiro trimestre (até à 13^a semana), dez (35,7%) no segundo trimestre (da 14^a à 27^a semana) e sete (25%) no terceiro trimestre (da 28^a à 41^a semana). Destas, seis grávidas não residiam em Portugal e vieram ser acompanhadas tardiamente, perto do termo, tendo realizado o parto neste país, e uma correspondia a uma emigrante de um país africano, residente em Portugal há mais de três meses, mas que devido a uma barreira linguística importante e a não comunicação da gravidez ao médico assistente, iniciou o seguimento gestacional tardiamente.

Tabela 6 – Caracterização da amostra quanto a dados da gravidez (N=28)

Caracterização da amostra quanto ao índice obstétrico	
Índice obstétrico	Número (%)
G = 1 (primeira gestação)	8 (28,6%)
G > 1 (gestação subsequente)	19 (67,9%)
Desconhecido	1 (3,5%)
Caracterização da amostra quanto à idade gestacional no início do seguimento	
Idade gestacional	Número (%)
Até à 13ª semana	11 (39,3%)
Da 14ª à 27ª semana	10 (35,7%)
Da 28ª à 41ª semana	7 (25%)

Como já referido, um dos fatores com mais impacto na infeção por VIH na gravidez é o cumprimento de esquemas de TARc. Verificou-se que, no início do seguimento, onze (39,1%) grávidas cumpriam terapêutica e dezassete (60,9%) grávidas não se encontravam sob nenhum esquema de TARc (Tabela 7).

Tabela 7 – Caracterização da amostra quanto ao cumprimento de TARc (N=28)

Cumprimento de TARc	Número (%)
Sob TARc	11 (39,1%)
Sem TARc	17 (60,9%)

As onze (39,1%) que cumpriam terapêutica estavam sob esquemas compostos por diversas classes (Tabela 8), salientando-se que cinco tinham um ITI incluído no esquema – RAL em quatro grávidas e EVG numa grávida.

Tabela 8 – Esquemas de TARc em cumprimento no início do seguimento (N=11)

Esquema TARc	Número (%)
2 NRTI + NNRTI	3 (27,2%)
2 NRTI + IP/r	3 (27,2%)
2 NRTI + ITI	2 (18,2%)
IP/r + ITI	2 (18,2%)
2 NRTI + ITI + Colbicistat	1 (9,2%)

De acordo com os objetivos do trabalho, a amostra foi dividida em quatro grupos de gestações: um grupo em que foi introduzido RAL por se verificar má resposta à terapêutica, traduzida por persistência ou subida de carga viral sob esquema idealmente eficaz; um grupo em que foi introduzido RAL devido a início tardio de seguimento, no 3º trimestre; um grupo em que, por suspeita de toxicidade a outro esquema de TARc, houve necessidade de ajuste que passou pela introdução de RAL; um grupo em que as grávidas já estavam sob esquema que incluía RAL. A caracterização da amostra consta na Tabela 9.

Dividiu-se o primeiro grupo referido, em que se introduziu RAL por má resposta à terapêutica, em dois subgrupos: um em que as grávidas eram *naïves* a esquemas de TARc e outro em que já tinham cumprido esquemas e eram, como tal, experimentadas (Tabela 9).

Tabela 9 – Caracterização da amostra segundo motivo de introdução de RAL (N=28)

Motivo de introdução de RAL		Número (%)
Má resposta à TARc introduzida	Grávida <i>naïve</i>	7 (25%)
	Grávida experimentada	6 (21,4%)
Início tardio de seguimento		7 (25%)
Suspeita de toxicidade ao esquema anterior		4 (14,3%)
Manutenção por esquema de TARc incluir RAL		4 (14,3%)

Sendo o objetivo do trabalho a análise da diminuição da carga viral mediante número de dias de exposição a RAL, foram registados os valores de carga viral aquando da introdução de RAL e no período peri-parto, utilizados para determinar a variação deste parâmetro, que constam no Anexo I.

Por não ter sido possível determinar a carga viral no período peri-parto em quatro gestações (14,3%), correspondendo uma delas a uma gravidez em que se

verificou morte fetal tardia às 34 semanas de gravidez, a amostra passou a ser constituída por vinte e quatro gestações. Apesar de ter sido requerida, a autópsia fetal não foi realizada, não tendo sido possível apurar a causa a que se deveu a morte fetal.

Em sete gestações (25%) verificou-se má resposta à terapêutica, traduzida por aumento, diminuição não significativa ou manutenção da carga viral detetável no período correspondido entre a introdução de RAL e o parto.

Verificou-se boa resposta à terapêutica em dezassete gestações (60,7%), traduzida por diminuição significativa da carga viral ou manutenção de carga viral não detetável, passando a ser esta a amostra utilizada neste estudo.

Para estimar a variação da carga viral com o tempo de exposição a RAL, determinou-se o número de dias de exposição, para cada gestação, através da subtração das idades gestacionais na introdução do fármaco e no parto. Calculou-se a mediana do número de dias de exposição para cada grupo (Tabela 10).

**Tabela 10 - Determinação da mediana do número de dias de exposição a RAL
(N=17)**

Motivo de introdução de RAL	Número de grávidas	Número mínimo de dias	Número máximo de dias	Mediana do número de dias de exposição a RAL
Má resposta à TARc introduzida	5 (29,5%)	12	210	67
Início tardio de seguimento	6 (35,3%)	3	49	17
Suspeita de toxicidade ao esquema anterior	3 (17,6%)	63	213	134
Manutenção por esquema de TARc incluir RAL	3 (17,6%)	46	274	267

Foi determinada a variação da diminuição da carga viral para cada grupo, que consta na Tabela 11.

Tabela 11 - Relação entre a diminuição média da carga viral e a mediana do número de dias de exposição a RAL (N=17)

Motivo de introdução de RAL	Número de grávidas	Mediana do número de dias de exposição a RAL	Variação da diminuição da carga viral (log ₁₀)
Má resposta à TARc introduzida	5 (29,5%)	67 12 - 210	0,14 – 1,47
Início tardio de seguimento	6 (35,3%)	17 3 - 49	0,71 – 3,01
Suspeita de toxicidade ao esquema anterior	3 (17,6%)	134 63 - 213	-
Manutenção por esquema de TARc incluir RAL	3 (17,6%)	267 46 - 274	-

- Das treze grávidas em que se introduziu RAL por má resposta à terapêutica inicialmente introduzida, cinco grávidas responderam bem à terapêutica (29,5%). A diminuição da carga viral durante uma mediana de 67 variou entre 0,14 log₁₀ e 1,47 log₁₀ (Tabela 11). Três destas grávidas passaram de valores detetáveis de CV para valores não detetáveis e duas mantiveram-se não detetáveis.

- Das sete grávidas em que se introduziu RAL por início tardio de seguimento, seis grávidas responderam bem à terapêutica (35,3%). A diminuição da carga viral durante uma mediana de 21 dias de exposição a RAL variou entre 0,71 log₁₀ e 3,01 log₁₀. (Tabela 11). É de salientar a magnitude da diminuição de carga viral perante o número reduzido de dias de exposição, razão pela qual se elaborou a Tabela 12.

Tabela 12 – Diminuição da carga viral nas grávidas com início de seguimento tardio (N=6)

Número de dias de exposição a RAL	Carga viral (log ₁₀)		
	Introdução de RAL	Peri-parto	Diminuição
3	4,73	3,6	1,13
4	3,95	ND	2,38
7	4,99	1,98	3,01
27	5,49	3,0	2,49
38	3,53	ND	1,96
49	2,28	ND	0,71

ND – Não detetável

- Das quatro grávidas em que se introduziu RAL por suspeita de toxicidade a outro esquema de TARc, três responderam bem à terapêutica (17,6%). A carga viral manteve-se não detetável em todas, tendo sido expostas durante uma mediana de 134 dias (Tabela 11).

- Das quatro grávidas que mantiveram a terapêutica devido ao esquema já incluir RAL, três responderam bem à terapêutica (17,6%). A carga viral manteve-se não detetável em todas, tendo sido expostas durante uma mediana de 267 dias (Tabela 11).

Para análise dos dados referentes ao parto e ao recém-nascido considerou-se como amostra vinte e sete gestações e não vinte e oito, visto uma destas ter terminado às 34 semanas por morte fetal tardia.

Verificou-se que vinte e duas (81,5%) foram submetidas a cesariana eletiva e cinco (18,5%) a parto vaginal, tendo todas realizado AZT endovenoso intraparto como profilaxia da TV. Constatou-se que em nenhum dos recém-nascidos o primeiro teste de deteção de ADN pró-viral do VIH, realizado no pós-parto, foi positivo.

Tabela 13 – Caracterização da amostra quando aos dados referentes ao parto e ao recém-nascido

Caracterização da amostra quanto à via de parto	
Via de parto	Número (%)
Parto vaginal	5 (18,5%)
Cesariana eletiva	22 (81,5%)
Caracterização da amostra quanto à realização de AZT intra-parto	
AZT intra-parto	Número (%)
Sim	27 (100%)
Não	-
Caracterização da amostra quanto à detecção de ADN pró-viral do recém-nascido no pós-parto	
ADN pró-viral	Número (%)
Positivo	-
Negativo	27 (100%)

DISCUSSÃO

Este trabalho vai de encontro ao facto de que, devido à informação disponível, cada vez mais se utilizam esquemas de TARc compostos por RAL durante a gravidez, o que se comprova pelo aumento do número de grávidas em que tal se verificou nos últimos anos (Gráfico 1). Salienta-se o facto de, em cinco das gestações seguidas, as grávidas já se encontrarem sobre esquemas terapêuticos que incluíam ITI.

É de realçar a importância do rastreio universal e sistemático da infeção por VIH na gravidez, visto ter-se verificado que quase metade (46,5%) das grávidas foram diagnosticadas no decorrer da gravidez, encontrando-se nove destas (69,2%) em estadios de infeção correspondente a SIDA segundo a classificação utilizada. É de enfatizar também o facto de quatro grávidas (14%) terem contraído a infeção através de transmissão vertical, sendo que uma delas só foi diagnosticada no decorrer da gestação que foi alvo de análise deste estudo.

Verificou-se que doze grávidas (43,9%), no início do acompanhamento, se encontravam já em estadios de SIDA, situação indesejável e que se deve a diversos fatores. Nas que já conheciam o diagnóstico, destacam-se irregularidades no seguimento e de assiduidade em Consulta de Imunossupressão e má adesão a terapêutica antirretroviral instituída, o que é demonstrado pelo facto de quatro grávidas (14%) já terem sido diagnosticadas mas não cumprirem terapêutica no início do seguimento. Nas diagnosticadas no decorrer da gravidez, tal deve-se maioritariamente a falha dos cuidados de saúde primários e de acompanhamento do médico assistente.

Salienta-se a heterogeneidade da população que compõe a amostra estudada: catorze grávidas (50%) são originárias de países africanos, nomeadamente pertencentes a África Central e Ocidental, o que vai de encontro aos subtipos virais identificados. Em dezassete grávidas (60,7%), identificaram-se os subtipos G e os recombinantes CRF01_AE e CRF02_AG, tipicamente encontrados nessas regiões geográficas. Seis grávidas (28,4%) não residiam em Portugal e vieram ser acompanhadas em fase tardia da gestação, sendo que algumas podem, provavelmente, ser identificadas como alvo de evacuação sanitária.

Foram identificadas resistências a antirretrovirais em oito grávidas (28,6%), sendo sete delas já experimentadas em termos de TARc e poderem corresponder, como

tal, a resistências secundárias. Uma grávida era *naïve* em termos de TARc, podendo-se inferir que a resistência identificada é provavelmente primária. A aquisição de resistências é uma co-morbilidade importante no que diz respeito à infeção por VIH, e é potencialmente controlável com melhores adesões à terapêutica e otimização dos esquemas iniciados.

Os quatro casos (14,3%) em que foi levantada suspeita de toxicidade aos esquemas de TARc anteriores deveram-se ou ao surgimento de sintomas gastrointestinais, nomeadamente vómitos, ou à deteção de irregularidades em rotinas analíticas, nomeadamente do perfil hepático, tendo todos resolvido com a descontinuação do esquema em causa e com a posterior introdução de RAL.

Registou-se um caso de uma grávida que já cumpria TARc com esquema que incluía RAL e com carga viral não detetável no início do seguimento, mas em que este fármaco foi retirado após cerca de 46 dias de exposição por associação com vómitos, ainda que provavelmente associados ao trimestre gestacional em questão. Ficou a cumprir esquema composto por dois NRTI e um IP/r, e a carga viral manteve-se não detetável até ao período peri-parto. É de referir ainda o caso de uma grávida TARc-*naïve* que esteve exposta a RAL durante cerca de 27 dias, mas em que se verificou morte fetal tardia às 34 semanas de gestação, não se tendo apurado a causa por não ter sido realizada autópsia fetal. Tinha sido diagnosticada no decorrer da gestação, encontrando-se em estadio A3 e com uma contagem de células CD4⁺ no início do seguimento de 106 (6,3%) células / μ L.

Perante o objetivo de verificar a capacidade redução da carga viral (ou manutenção de carga viral não detetável) em grávidas sob esquemas terapêuticos que incluam RAL, verificou-se resposta favorável à terapêutica em dezassete grávidas (60,7%), o que corresponde à maioria da amostra. Nas sete gestações (25%) em que a resposta não foi favorável, o que é traduzido pelo aumento, diminuição não significativa ou manutenção da carga viral no período determinado, várias são as causas que o podem justificar, nomeadamente: má adesão à terapêutica instituída, interações farmacológicas e o facto de em nove grávidas (32,1%) se desconhecer a existência de resistências aos antirretrovirais. É de referir que não se documentaram resistências a RAL.

Verificou-se boa resposta à terapêutica na maioria da amostra estudada. O grupo que se destacou foi o grupo de grávidas que se apresentaram tardiamente ao seguimento e em que este se introduziu RAL na tentativa de obter supressão viral rápida, o que aconteceu em três gestações (10,7% da amostra total), com reduções de carga viral entre $0,71 \log_{10}$ e $3,01 \log_{10}$ durante uma mediana de 17 dias. Nas três gestações em que houve resposta à terapêutica mas em que não se atingiu a supressão viral, os graus de resposta foram, ainda assim, significativos.

Como tal, é possível inferir que o grupo que mais beneficiou da utilização de RAL foi o das gestações com início de seguimento tardio, o que nos leva a considerar o uso deste fármaco de forma prioritária nestas situações, apesar da dimensão reduzida da amostra.

Apesar de se terem verificado boas respostas a esquemas terapêuticos que incluem RAL, tendo-se verificado em alguns supressão viral, não é possível tecer considerações quanto à ocorrência de TV, sobretudo devido a falta de dados, perda de *follow-up* e pelo elevado número de cesarianas realizado. Constatou-se, ainda assim, que em nenhum dos recém-nascidos foi detetado ADN pró-viral do VIH no primeiro teste após o parto.

Como já referido, nos casos em que a carga viral é não detetável no termo, a via de parto indicada é a vaginal. Vinte e duas (81,5%) grávidas foram submetidas a cesariana, tendo-se constatado indicação formal para cesariana em sete (25%) grávidas por início tardio de seguimento e em nove (32,1%) por carga viral detetável no termo, de onde se infere que seis grávidas poderão ter sido submetidas a cesariana por outras indicações, nomeadamente fatores obstétricos como a apresentação fetal desfavorável. O número de cesarianas registado, que é preponderante, impede a correlação entre a supressão viral devida à utilização de RAL e a prevenção da TV.

Na tabela 14 são comparadas diferentes *case-series* em que foi avaliada a resposta a esquemas terapêuticos que incluem RAL em grávidas com início de seguimento tardio.

Tabela 14 - Resumo de *case-series* em que foi utilizado RAL na gravidez

Resumo de <i>case-series</i> em que foi utilizado RAL na gravidez					
Artigo	Ano	Amostra	Motivo de introdução de RAL	Média da redução da carga viral	Recém-nascidos infectados
Westling et. al ⁽¹⁰⁾	2012	4	Início de seguimento tardio	1,12 log (por semana)	0
Nobrega et. al ⁽¹¹⁾	2013	14	Início de seguimento tardio	2,6 log	1
Shust et. Al ⁽¹²⁾	2014	6	Início de seguimento tardio	Não especificada	0
Van Halsema et. al ⁽¹³⁾	2015	6	Início de seguimento tardio	Não especificada	0
Boucoiran et. al ⁽¹⁴⁾	2015	11	Início tardio de seguimento/Má resposta a TARc	1,93 log	0

À exceção de uma (Nobrega et. al ⁽¹¹⁾), em que se verificou um caso de TV, todas tiveram resultados favoráveis. A resposta à terapêutica foi rápida em todos os casos, não sendo especificados valores da variação da carga viral em dois dos artigos. A dimensão da amostra também foi variável e é considerada pequena para que possam ser tiradas conclusões.

Concluindo, o resultado deste trabalho suporta a evidência de que a utilização na gravidez de esquemas que incluem RAL é potencialmente útil na diminuição rápida da carga viral em grávidas com início de seguimento tardio e, eventualmente, por outros motivos, sendo necessários estudos com amostras mais significativas e controlo mais assertivo para se concluir o benefício real da utilização deste fármaco na gravidez.

Enumeram-se como limitações deste trabalho: amostra reduzida; não existência de medida objetiva da adesão terapêutica, o que torna o número de dias estimados de exposição a RAL muito subjetivo; número elevado de cesarianas; falta de dados acerca do recém-nascido.

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Doenças Infeciosas do HSM/CHLN, na pessoa do seu Diretor, por me ter concedido a autorização para a consulta supervisionada dos processos clínicos utilizados neste trabalho.

À Dr^a Alexandra Zagalo, por ter aceite o convite para orientar este Trabalho Final de Mestrado, por me ter proposto este tema e pela enorme disponibilidade ao longo de todo o processo.

À minha família e aos meus amigos, cujo apoio foi indispensável durante esta fase.

BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS. Countdown to zero: Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive, 2011-2015. UNAIDS. 2011. 48 p.
2. Egbe TO, Tazinya RMA, Halle-Ekane GE, Egbe EN, Achidi EA. Estimating HIV Incidence during Pregnancy and Knowledge of Prevention of Mother-to-Child Transmission with an Ad Hoc Analysis of Potential Cofactors. *J Pregnancy*. 2016;2016.
3. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Portugal - Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. Direção-Geral da Saúde. 2015.
4. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during Pregnancy and Postpartum and Risk of Mother-to-Child HIV Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2014;11(2).
5. Direção-Geral da Saúde. Gravidez e vírus da imunodeficiência humana. Circ Norm Ministério da Saúde N°01/DSMIA 2004;1–3.
6. World Health Organization. Global Guidance on Criteria and Processes for Validation: Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV and Syphilis. WHO, Geneva, 2014. ISBN 978 92 4 150588 8.
7. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O’Sullivan MJ, et al. Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173–80.
8. Parazzini F, Ricci E, Di Cintio E, Chiaffarino F, Chatenoud L, Pardi G. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomised clinical trial. *Lancet*. 1999; 353(9158):1035–9.
9. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for. October. 2012;

10. Westling K, Pettersson K, Kaldma A, Navér L. Rapid Decline in HIV Viral Load When Introducing Raltegravir-Containing Antiretroviral Treatment Late in Pregnancy. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26(12):121026083751006.
11. Nóbrega I, Travassos AG, Haguilar T, Amorim F, Brites C. Short communication: Use of raltegravir in late-presenting HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29(11):1451–4.
12. Shust GF, Jao J, Rodriguez-Caprio G, Posada R, Chen KT, Averitt A, et al. Salvage regimens containing darunavir, etravirine, raltegravir, or enfuvirtide in highly treatment-experienced perinatally infected pregnant women. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(3):246–50.
13. van Halsema C, Whitfield T, Lin N, Ashton K, Torkington A, Ustianowski A. Five years' real-life experience with raltegravir in a large HIV centre. *Int J STD AIDS* 2016;27(5):387–93.
14. Boucoiran I, Tulloch K, Pick N, Kakkar F, Van Schalkwyk J, Money D, et al. A case series of third-trimester raltegravir initiation: Impact on maternal HIV-1 viral load and obstetrical outcomes. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015;26(3):145–50.
15. Rahangdale L, Cates J, Potter J, Badell ML, Seidman D, Miller ES, et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):385.e1-385.e7.
16. Watts DH, Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli E V, Cressey TR, et al. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67(4):375–81.
17. Blonk MI, Colbers APH, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Weizsäcker K, Haberl AE, et al. Raltegravir in HIV-1-infected pregnant women: Pharmacokinetics, safety, and efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):809–16.
18. McKeown DA, Hegazi A, Donaghy S, Doerholt K, Holt DW, Hay P. Raltegravir in preterm neonates: Preloading prior to birth and delayed clearance following transplacental transfer from HIV- 1 positive women. *Ther Drug Monit* 2011;33(4):504.

19. Renet S, Closon A, Brochet MS, Bussi res JF, Boucher M. Increase in Transaminase Levels Following the Use of Raltegravir in a Woman With a High HIV Viral Load at 35 Weeks of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2013;35(1):68–72.
20. Gutierrez-Valencia A, Chacon-Mora N, Ruiz-Valderas R, Ben-Marzouk-Hidalgo OJ, Torres-Cornejo A, Vician  P, et al. Does Once-Daily Raltegravir Have Any Role in the Antiretroviral Treatment? *Med*. 2015;94(43):e1743.
21. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MWR Morb Mortal Wkly Re*. 1993;41:1–20.

ANEXO I - Carga viral na altura da introdução de RAL e no período peri-parto, mediante o número de dias de exposição a RAL (N=28)

Motivo de introdução de RAL	Número de dias de exposição a RAL	Carga viral (log ₁₀)		
		Introdução de RAL	Peri-parto	Variação
Má resposta à TARc introduzida	12	4,19	3,51	↓ 0,68
	12	1,71	ND	↓ 0,14
	16	2,22	1,90	↓ 0,32
	16	2,07	-	-
	27	3,52	-	-
	28	4,78	4,62	NS
	53	3,04	ND	↓ 1,47
	80	2,54	3,61	↑ 1,07
	81	2,07	ND	↓ 0,50
	99	2,29	1,99	NS
	191	5,91	5,06	NS
	206	ND	-	-
	210	3,11	1,8	NS
Início tardio de seguimento	3	4,73	3,6	↓ 1,13
	4	3,95	ND	↓ 2,38
	7	4,99	1,98	↓ 3,01
	14	4,49	-	-
	27	5,49	3,0	↓ 2,49
	38	3,53	ND	↓ 1,96
	49	2,28	ND	↓ 0,71
Suspeita de toxicidade à TARc introduzida	47	1,95	2,03	↑ 0,08
	63	ND	ND	=
	204	ND	ND	=
	213	ND	ND	=
Manutenção por esquema de TARc incluir RAL	46	ND	ND	=
	259	ND	ND	=
	274	ND	ND	=
	279	4,73	3,6	NS

ND – Não detetável

NS – Não significativa

↓ – Diminuiu

↑ – Aumentou

= – Manteve-se